

БАГАУТДИНОВА РОЗА ХАМАТКАМИЛОВНА

**СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ФОСФАЦИКЛАНОВ С
ЭНДОЦИКЛИЧЕСКОЙ СВЯЗЬЮ Р-С НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ
ЦИКЛИЗАЦИИ ГАЛОГЕНМЕТИЛ(ТИО)ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ
(ТИО)МОЧЕВИН, (ТИО)КАРБАМАТОВ, (ТИО)АМИДОВ**

02.00.08 - химия элементоорганических соединений

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань - 2005

Работа выполнена в лаборатории элементоорганического синтеза Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской Академии Наук.

Научный руководитель

Доктор химических наук,
профессор Пудовик М. А. .

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор Альфонсов В.А.

доктор химических наук,
профессор Хусаинова Н.Г.

Ведущая организация:

Казанский государственный
технологический университет
им. С. М. Кирова

Защита диссертации состоится “23” июня 2005 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.081.04. при Казанском государственном университете по адресу: 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18. Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета им В.И.Ульянова-Ленина.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат диссертации разослан “____” мая 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета
кандидат химических наук,
доцент

Шайдарова Л.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последнее десятилетие большой интерес вызывают гетероциклические производные фосфора, среди которых найдены соединения с широким спектром биологической активности, обладающие комплексообразующими свойствами, являющиеся эффективными присадками к смазочным маслам. Известны простые и удобные методы синтеза циклических соединений со связями Р-Э, в то время как методы получения фосфацикланов с эндоциклическими Р-С связями разработаны недостаточно. Перспективным подходом к получению соединений такого типа, с нашей точки зрения, являются внутримолекулярные превращения полифункциональных производных четырехкоординированного атома фосфора. Наличие в составе молекулы двух структурных фрагментов, способных взаимодействовать друг с другом, обеспечивает формирование фосфорсодержащих кольчатых структур. С этих позиций весьма многообещающими представляются функционально замещенные алкилфосфонаты(-фосфинаты). Наличие у атома фосфора галогеналкильных групп в сочетании с тиомочевинными, карбаматными, тиокарбаматными, тиамидами и др. фрагментами позволяет в результате их внутримолекулярной трансформации осуществлять синтез фосфацикланов с эндоциклической связью Р-С различного состава и строения. В связи с этим поиск методов синтеза и изучение внутримолекулярных трансформаций функционально замещенных алкилфосфонатов(-фосфинатов) является актуальной задачей.

Целью работы является разработка методов синтеза галогеналкил(тио)фосфонилированных(-фосфинилированных) тиомочевин, тиамидов, карбаматов, тию(дитию)карбаматов, изучение их внутримолекулярных превращений и синтез пятичленных фосфацикланов с эндоциклической связью Р-С на их основе.

Научная новизна работы. В работе впервые проведено изучение реакций хлорметилизотиоцианато(тио)фосфонатов(-фосфинатов) с широким кругом аминопроизводных (первичные амины, гуанидин, алкилендиамины, гидразин, триметилсилилдиэтиламин). Показано, что во всех случаях промежуточно образующиеся фосфорилированные тиомочевины(тиосемикарбазиды) или их силилированные производные легко трансформируются в ненасыщенные кольчатые структуры - 1,3,4-тиазафосфолины за счет участия во внутримолекулярном взаимодействии хлорметильной и тиокарбонильной групп.

Установлено, что взаимодействие хирального рацемического О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфоната с энантиочистым фенилэтиламином осуществляется с высокой стереоселективностью. Предпочтительно во взаимодействие вступает изотиоцианат с противоположной конфигурацией у атома фосфора и образующиеся 1,3,4-тиазафосфолины включают атомы углерода и фосфора различной конфигурации. Найденная реакция позволяет осуществлять кинетическое разделение энантиомерных хлорметилизотиоцианатотиофосфонатов.

Впервые показано, что СН-кислоты и вторичные фосфины присоединяются к хлорметилизотиоцианатотиофосфонатам(фосфинатам) с промежуточным образованием моно- или дифосфорилированных тиамидов, которые в присутствии основания легко и быстро циклизуются в 1,3,4-тиазафосфолидины или 1,3,4-тиазафосфолины, имеющие во втором положении кольца фосфорсодержащие или функционально замещенные алкильные группы.

Установлено, что спирты и α -оксиалкилфосфонаты легко присоединяются к хлорметилизотиоцианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием стабильных моно- или дифосфорилированных карбаматов. Последние в присутствии основания претерпевают циклизацию в непредельные Р,N,O-содержащие пятичленные гетероциклы – 1,3,4-оксазафосфолины.

Найдено, что синтетический результат реакции О-фенилхлорметилизотиоцианатофосфоната со спиртами определяется условиями проведения реакции. В отсутствие основания образующиеся продукты присоединения – фосфорилированные дитиокарбаматы циклизуются с выделением галоидного алкила и образованием насыщенного пятичленного гетероцикла – 1,3,4-тиазафосфолидинового. В присутствии основания дитиокарбаматы в результате реакции дегидрохлорирования трансформируются в ненасыщенную циклическую систему – 1,3,4-тиазафосфолиновую. Установлено, что хлорметилизо(тио)цианатофосфонаты(-фосфинаты) присоединяют фенол и тиофенол с образованием соответствующих арил(тио)карбаматов. В отличие от аналогичных по строению алкилуретанов, которые под действием основания циклизуются в 1,3,4-оксазафосфолины, они претерпевают иной тип превращения – β -распад с образованием соответствующих фениловых эфиров хлорметил(тио)фосфоновой(фосфиновой) кислот.

Найдено, что меркаптаны легко присоединяются к хлорметилизо(тио)цианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием фосфорилированных алкилтио- или дитиокарбаматов, которые под действием эквимольного количества триэтиламина циклизуются в 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолины, имеющие во втором положении кольца алкилтиогруппу

Практическая значимость работы. Разработаны методы получения галогенметил(тио)фосфонилированных(-фосфинилированных) тиоамидов, тио- и дитиокарбаматов и др. и изучены направления их внутримолекулярных трансформаций. Осуществлен синтез насыщенных и непредельных P,N,S,O-содержащих пятичленных кольчатых структур с эндоциклической связью P-C, в том числе и энантиомерно чистых.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на 13 Международной конференции по химии фосфора (ICPC – 13, Иерусалим, Израиль, 1995 г.); первой Международной конференции “Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов” (Москва, 2001 г.); Международном симпозиуме, посвященном 100 летию со дня рождения А.В.Кирсанова (Киев, 2002); итоговой научной конференции ИОФХ им.А.Е.Арбузова КНЦ РАН (Казань, 2005 г.). По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 10 статей и 1 тезисы доклада на международной конференции.

Работа выполнена в лаборатории элементоорганического синтеза Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского Научного Центра Российской Академии Наук в соответствии с темой *«Разработка новых методов синтеза фосфорсодержащих гетероциклов, изучение их пространственного строения и реакционной способности с целью модификации практически важных соединений и создания новых материалов»* (рег. № 01.20.0005790). Работа поддержана также грантами Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 00-03-3287 и № 03-03-33064) и фонда НИОКР Академии Наук Республики Татарстан (грант 07-7.2-107/2002-2003 (Ф)).

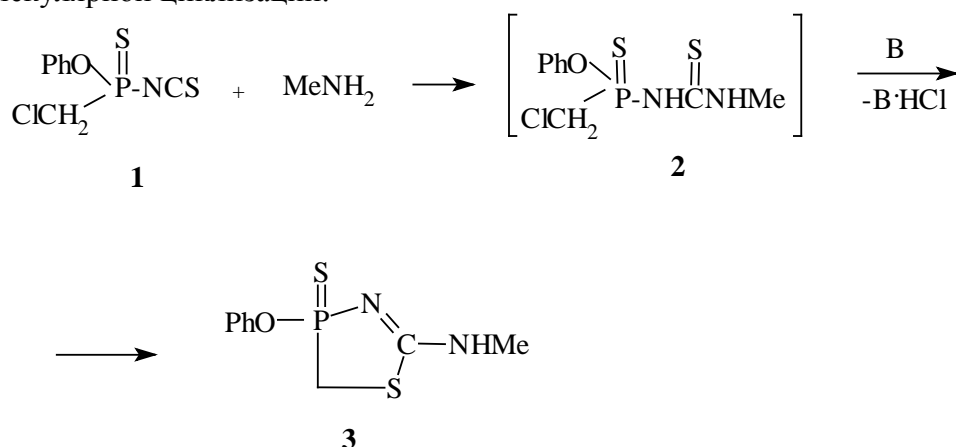
Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах, включая 16 таблиц, 16 рисунков и библиографию из 94 ссылок и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. В первой главе, представляющий собой литературный обзор, обобщен и систематизирован материал по реакциям фосфорилированных изоцианатов и изотиоцианатов с различными нуклеофильными реагентами. Во второй главе изложены результаты собственных исследований. Приводятся доказательства полученных структур физико-химическими методами, а также рентгеноструктурным анализом. Третья глава содержит описание проведенных экспериментов

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ФОСФАЦИКЛАНОВ С ЭНДОЦИКЛИЧЕСКОЙ СВЯЗЬЮ Р-С НА ОСНОВЕ ГАЛОГЕНМЕТИЛ(ТИО)ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ (ТИО)МОЧЕВИН И (ТИО)КАРБАМАТОВ.

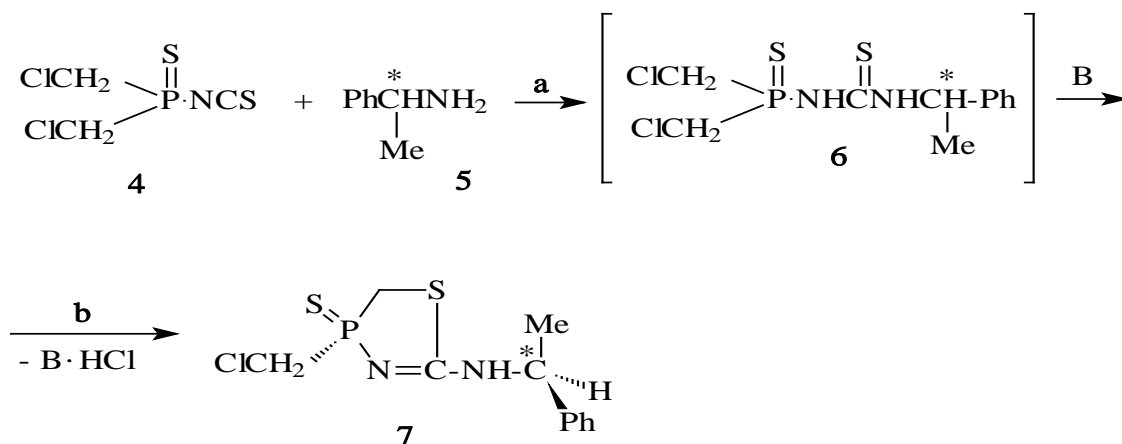
1. Присоединение аминов и их силилированных производных к фосфорилированным изотиоцианатам. Внутримолекулярные превращения фосфорилированных тиомочевин.

Хиральный рацемический О-фенилхорметилизотиоцианатотиофосфонат **1** присоединяет метиламин с образованием 1,3,4-тиазафосфол-2-ина **3**. Реакция протекает в мягких условиях в две стадии. На первой происходит присоединение амина к изотиоцианату с образованием N-фосфорилированной тиомочевин **2**, которая далее претерпевает внутримолекулярную циклизацию, сопровождающуюся дегидрохлорированием и образованием конечного продукта **3**. Взаимодействие происходит с сильным экзотермическим эффектом и сразу приводит к конечному тиазафосфолину **3**. Проведение реакции при охлаждении также не позволило выделить или спектрально зафиксировать промежуточно образующуюся тиомочевину **2**, что свидетельствует о легкости ее внутримолекулярной циклизации.



Строение 1,3,4-тиазафосфолина **3** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК спектроскопии, состав – элементным анализом. Молекулярная и кристаллическая структура 2-метиламино-4-феноксид-4-тиоксо-1,3,4-тиазафосфол-2-ина **3** исследована методом РСА. Молекула имеет конформацию C(5)-конверт с выходом из плоскости PNCS атома углерода, связанного с атомом фосфора.

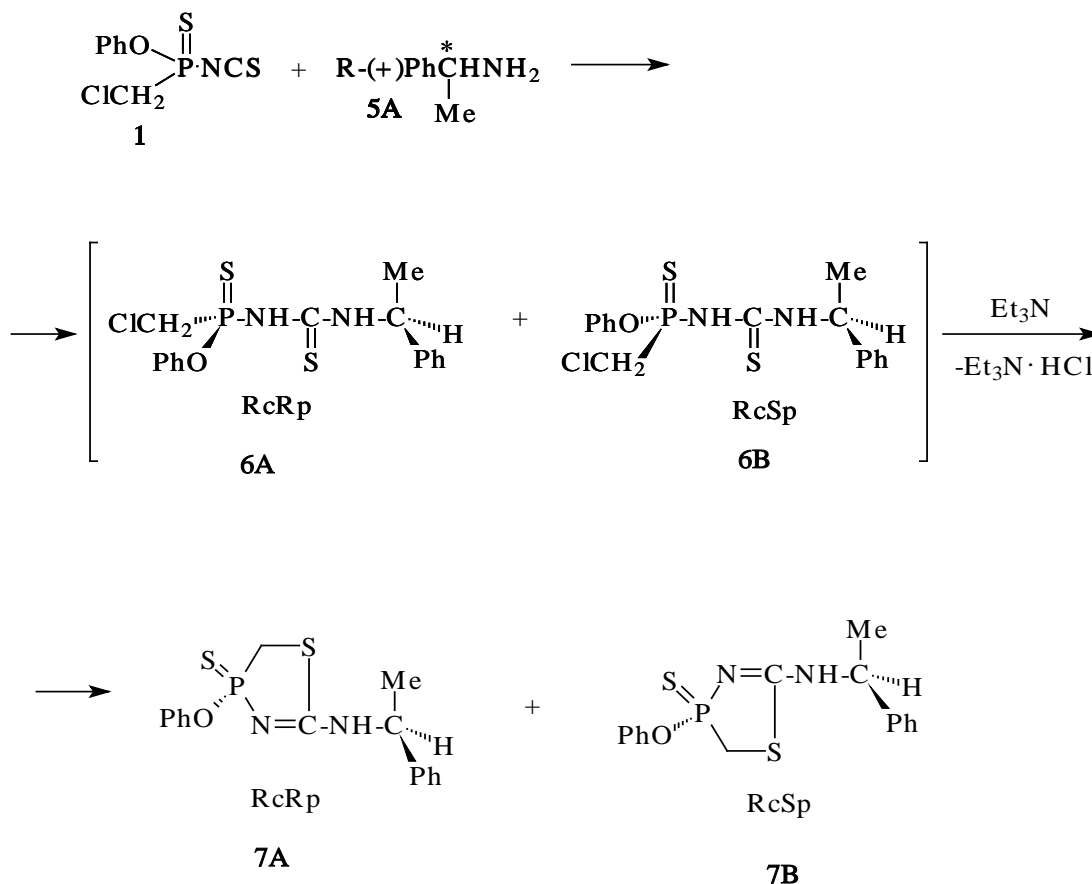
Дальнейшее развитие исследования связано с изучением стереохимических аспектов изучаемой реакции. В качестве протонного нуклеофила в реакцию с бис(хлорметил)изотиоцианатотиофосфинатом **4** был введен хиральный фенилэтиламин **5**.



На первой стадии этой реакции образуется тиомочевина **6**, которая включает хиральный атом углерода и прохиральный атом фосфора. На второй стадии в результате нуклеофильной атаки тионного атома серы на углерод хлорметильной группы происходит дегидрохлорирование с замыканием кольчатой системы. Атом фосфора при этом становится хиральным и, как следствие, соединение **7** может образовываться в виде диастереомерной пары. Причем, соотношение диастереомеров может различаться вследствие асимметрической индукции за счет присутствия в молекуле асимметрического атома углерода. Данные эксперимента показывают, что тиазафосфолин **7** действительно образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 60% : 40 % с химическими сдвигами по данным спектров ЯМР ^{31}P 106.25 и 105.84 м. д.. Вследствие невысокой стереоселективности процесса выделение индивидуальных диастереомеров в этой реакции представляет определенные сложности.

Проанализировав полученные результаты, мы решили ввести в реакцию с рацематом **5**, а также энантиочистыми R-(+)фенилэтиламином **5A** и S-(-)фенилэтиламином **5B** хиральный О-фенилхлорметилизотиоцианатотифосфонат **1**.

При использовании рацемического фенилэтиламина **5** установлено, что реакция протекает с высокой стереоселективностью (соотношение диастереомеров составляет 77: 23%) Получив обнадеживающие результаты, мы перешли к изучению реакции изотиоцианатотифосфоната **1** с оптически чистыми аминами. Достаточно высокая стереоселективность процесса позволяла надеяться на выделение конечного продукта в энантиочистом виде. Вполне очевидно, что стереоконтролирующей стадией в этом процессе является первая. Атака хирального амина на кумуленовый фрагмент может осуществляться с двух противоположных сторон, что приводит к образованию двух диастереомеров. Высокая стереоселективность в данном случае обеспечивается присутствием феноксильной группы у атома фосфора, которая имеет сравнительно большой объем и хорошую ориентирующую способность.



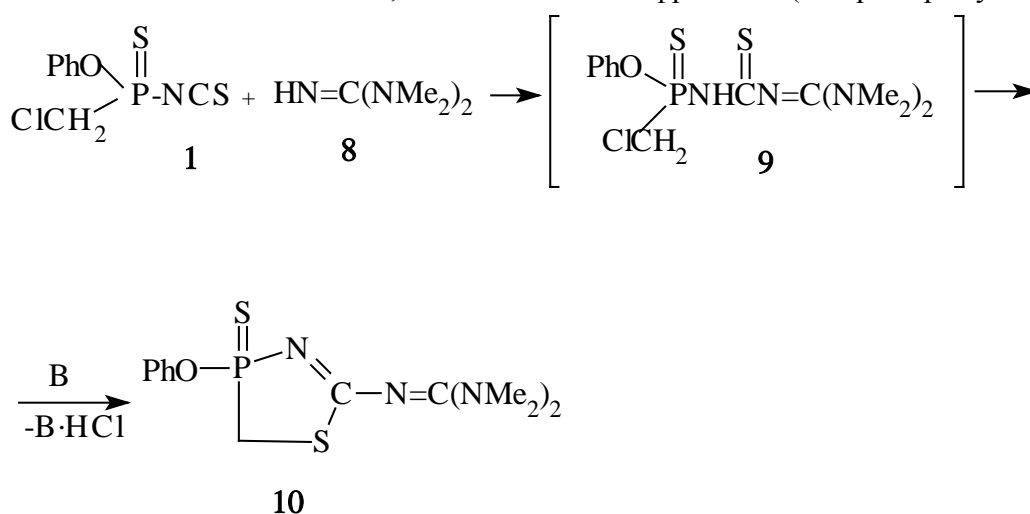
Взаимодействие эквимольных количеств изотиоцианатотиофосфоната **1**, R-(+)фенилэтиламина **5A** и триэтиламина проводили в растворе бензола при 0 °С. После завершения реакции отделяли гидрохлорид триэтиламина, реакцию смесь промывали водой и удаляли растворитель. По данным ЯМР ³¹P спектроскопии остаток состоял из двух диастереомерных тиазафосфолинов **7A** и **7B** в соотношении 1:5 с химическими сдвигами 120.06 и 119.73 м.д.. Путем дробной кристаллизации был выделен диастереомер **7B** с выходом 40%. Структура соединений установлена на основании данных ЯМР, ИК спектроскопии. Методом рентгеноструктурного анализа изучена кристаллическая и молекулярная структура энантиомера **7B**. Его молекула имеет конформацию твист, конфигурация атома углерода сохраняется, а атом фосфора имеет противоположную (S)-конфигурацию. Следовательно, в ходе реакции с амином в первую очередь реагирует энантиомер изотиоцианата **1** с противоположной конфигурацией атома фосфора и влияние стерических факторов проявляется на первой стадии - реакции присоединения.

Подобный продукт с противоположными конфигурациями атомов фосфора и углерода был получен также на основе (S)-фенилэтиламина и его структура установлена на основе данных метода РСА.

Один из подходов к созданию высоко стереоселективных методов синтеза включает кинетическое разделение энантиомеров, основанное на различных скоростях образования диастереомеров. В рассматриваемом случае при существенном различии в скоростях взаимодействия оптически активного амина с энантиомерными формами исходного изотиоцианатотиофосфоната **1** и использовании полуэквимольного количества амина имеется вероятность, что непрореагировавший изотиоцианат **1** удастся получить в энантиочистом или скалемическом виде.

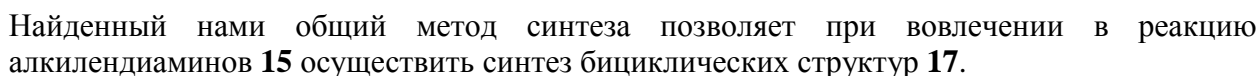
Мы использовали в реакции с соединением **1** полумольное количество R-(+)фенилэтиламина, процесс проводили в бензоле в присутствии триэтиламина. Согласно данным ЯМР ¹H, ³¹P спектроскопии 1,3,4-тиазафосфолин образовался в виде смеси двух диастереомеров **7A** и **7B** (δ_P 120.03 и 119.73 м.д.) в соотношении 1:3, и в реакционной смеси остался избыток изотиоцианата. После отделения циклических продуктов угол вращения реакционной смеси оказался равен + 57.3°. Выход продукта **7B** после перекристаллизации составил 19% . Таким образом, рассмотренная реакция является перспективным подходом к синтезу новых энантиоцистых фосфацикланов.

С целью выяснения границ применения развиваемого подхода к синтезу P,N,S-содержащих гетероциклов с эндоциклической связью P-C мы решили попытаться ввести в реакцию с изотиоцианатами имины, включающие NH-фрагмент (на примере гуанидина).



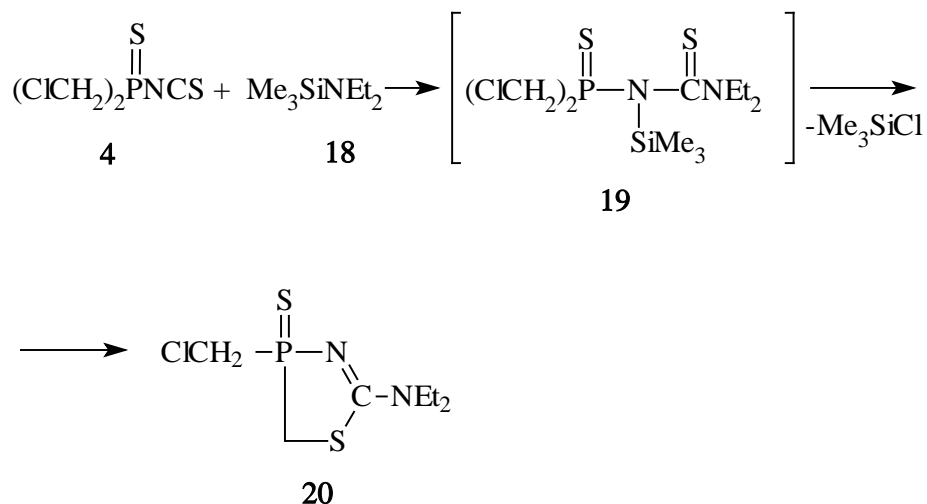
Тетраметилгуанидин **8** взаимодействует с О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфонатом **1** с образованием 1,3,4-тиазафосфолина

В развитие проведенного исследования, с целью изучения возможности получения на основе исследованных реакций соединений каркасного строения, мы решили, с одной стороны, ввести в реакцию изотиоцианат с двумя хлорметильными группами - бис(хлорметил)изотиоцианатоттиофосфинат **4**, а с другой – полифункциональное соединение - фенилгидразин **11**, содержащий несколько подвижных протонов. Предполагалось, что образующийся на первой стадии фосфорилированный тиокарбазид **12** в результате циклизации приведет к получению тиазафосфолина **13**. Поскольку в молекуле **13** у атома фосфора присутствует дополнительная хлорметильная группа, а у C(2)-углеродного атома – гидразинный фрагмент имеется теоретическая возможность вторичной циклизации с образованием каркасной структуры **14**. Однако, как оказалось, длительное нагревание при 80-100 °С в присутствии избытка триэтиламина не приводит к замыканию второго цикла. В попытках получить бициклический продукт **14** были использованы более сильные, по сравнению с триэтиламином, основания (гексаметилдисилиламид натрия, диэтиламид лития, бутиллитий). Однако во всех случаях моноциклический продукт **13** возвращался в неизменном виде. По-видимому, геометрия предполагаемого бициклического соединения **14** слишком невыгодна, чтобы реализоваться в рассматриваемом варианте.



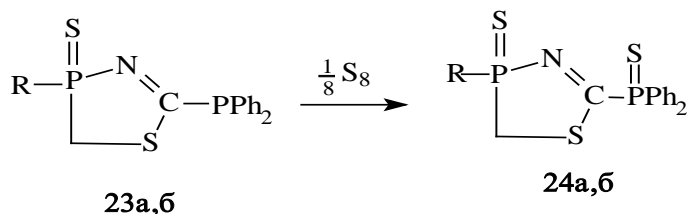
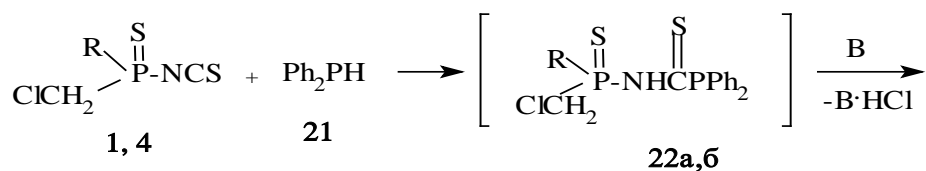
Новые N,N'-бис(4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфол-2-ин-2-ил)этилендиамины **17** получены путем присоединения 1,2-пропандиамина или этилендиамин к О-фенилхлорметилтиоизоцианатотиофосфонату **1**.

Вышеописанные реакции циклизации хлорметилфосфонилированных тиомочевин для осуществления дегидрохлорирования и формирования кольчатой структуры требуют присутствия основания и проводятся в среде органического растворителя. Поэтому возникла идея в реакциях присоединения к фосфорилированным изо(тио)цианатам использовать не сами амины, а их силилированные производные. В этом варианте на первой стадии должны образовываться кремнийсодержащие фосфорилированные тиомочевины и последующая их циклизация будет сопровождаться выделением триметилхлорсилана. Таким образом, появляется возможность осуществлять процесс без растворителя и в отсутствие основания, исключить дополнительные стадии фильтрования, удаления растворителя. С учетом этих данных мы ввели в реакцию с силиламином **18** бис(хлорметил)изотиоцианатотиофосфинат **4**. Реакция легко осуществляется в эфирном или бензольном растворе при комнатной температуре и приводит к получению 2-диэтиламино-4-тиоксо-4-хлорметил-1,3,4-тиазафосфол-2-ина **20**, который получается в результате циклизации промежуточно образующейся кремнийсодержащей тиомочевины **19**. Продукт **20** с теми же константами и спектральными характеристиками был также получен при взаимодействии изотиоцианата **4** с диэтиламино при соотношении реагентов 1:2.



2. Синтез и циклизация дифосфорилированных тиоамидов, полученных присоединением фосфинов к фосфорилированным изотиоцианатам

Мы предположили, что вместо аминов в реакции с фосфорилированными изотиоцианатами могут быть использованы вторичные фосфины. В этом случае ожидалось промежуточное образование дифосфорилированных тиоамидов, циклизация которых должна привести к формированию гетероциклов, включающих эндо- и экзоциклические атомы фосфора.

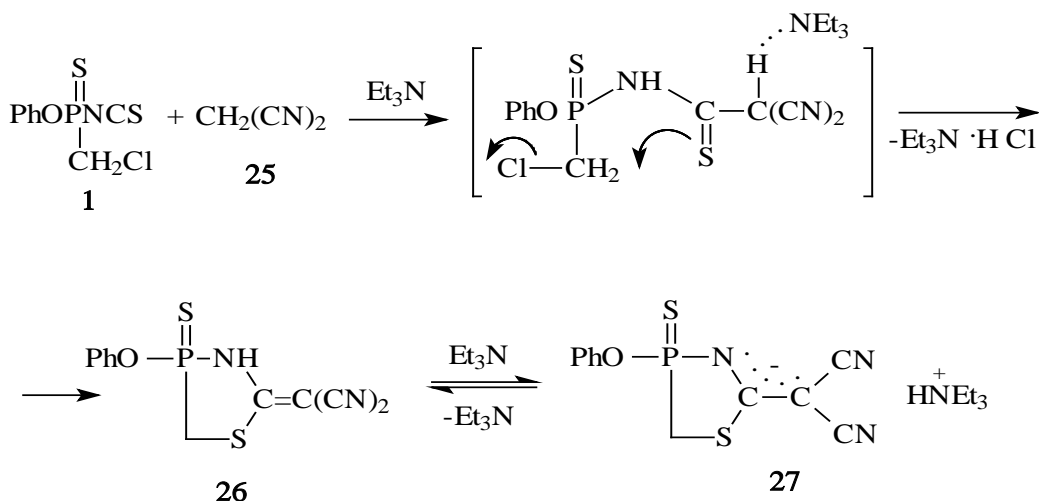


23, 24 : R=OPh (**a**); ClCH₂ (**б**)

Установлено, что дифенилфосфин легко присоединяется к изотиоцианатотифосфонатам **1, 4** в присутствии основания (эфир, 24 ч) с образованием 1,3,4-тиазафосфолинов **23a,б**. Соединения **23a,б** представляют собой густые некристаллизующиеся желтые масла, выделить которые в индивидуальном виде оказалось затруднительным. Поэтому взаимодействием с эквимольным количеством серы они были превращены в фосфолины **24a,б**, включающие эндо- и экзоциклические атомы четырехкоординированного фосфора, которые были выделены и охарактеризованы физико-химическими методами и данными элементного анализа.

3. Присоединение СН-кислот к фосфорилированным изотиоцианатам. Циклизация фосфорилированных тиоамидов и синтез 1,3,4-тиазафосфолинов на их основе.

В развитие данного направления представлялось целесообразным осуществить синтез соединения близкого по строению к хлорметилфосфонилированным тиомочевинам, но содержащего дополнительно более кислый, по сравнению с аминогруппой, протон. В такой ситуации можно было ожидать образования Н-комплекса с его участием и последующей циклизации с формированием насыщенной кольчатой системы. С учетом вышесказанного, в качестве протонного нуклеофила в реакции присоединения к изотиоцианатотифосфонату **1** был использован дицианометан **25**. Продуктом этой реакции оказался 1,3,4-тиазафосфолидин **26**, строение которого подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ³¹P спектроскопии.



4. Синтез и внутримолекулярные превращения галогенметил(тио)фосфонилованных(-фосфинилированных)(тио)карбаматов.

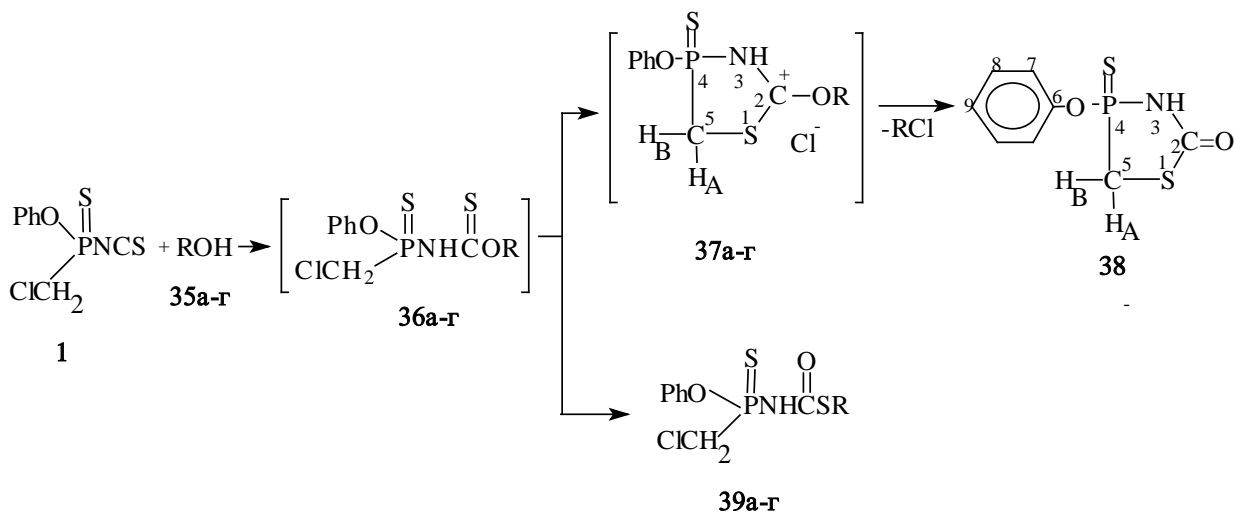
$$\begin{array}{ccccc} \text{(ClCH}_2\text{)}_2\text{P(=O)NCO} & + \text{EtOH} & \longrightarrow & \text{(ClCH}_2\text{)}_2\text{P(=O)NHCOEt} & \xrightarrow[\text{-B}\cdot\text{HCl}]{\text{B}} & \text{ClCH}_2\text{-P(=O)(ClCH}_2\text{)-N=C(OEt)-O} \\ \text{28} & & & \text{29} & & \text{30} \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \end{array} \text{NCO} + (\text{i-PrO})_2 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \end{array} \text{CH-OH} \longrightarrow \text{R} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \end{array} \text{NHCOCH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \end{array} (\text{OPr-i})_2 \\
 \text{ClCH}_2 \quad \quad \quad \text{R}^1 \quad \quad \quad \text{ClCH}_2 \quad \quad \quad \text{R}^1 \quad \quad \quad \text{R}^1 \\
 \text{28, 31} \quad \quad \quad \text{32a, 6} \quad \quad \quad \text{33a-b}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \xrightarrow[\text{-B}\cdot\text{HCl}]{\text{B}} \\
 \text{R} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P}^1 \end{array} \text{N} = \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P}^2 \end{array} \text{CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \end{array} (\text{OPr-i})_2 \\
 \quad \quad \quad \text{R}^1 \\
 \text{34a-b}
 \end{array}$$

Карбаматы **33а-в** под действием основания претерпевают внутримолекулярную циклизацию с выделением эквимольного количества гидрохлорида основания и образованием оксазафосфолинов **34а-в**. Следует отметить, что реакции протекают

неоднозначно и в каждой из них наблюдается образование нескольких минорных фосфорсодержащих продуктов. Образующиеся оксазафосфолины **34** оказались соединениями гидролитически нестабильными, что затрудняет выделение их из реакционной смеси в индивидуальном виде.

Возможность внутримолекулярной циклизации в отсутствие основания представлялась более вероятной при замене карбонильной группы на тиокарбонильную, т.е. при переходе от фосфорилированных карбаматов к фосфорилированным тиокарбаматам. Их синтез осуществлялся присоединением спиртов к хлорметилизотиоцианатотиофосфонату **1**. Процесс осуществляется при комнатной температуре в течение нескольких часов и приводит в конечном итоге к образованию 2-оксо-4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфолидина **38**.



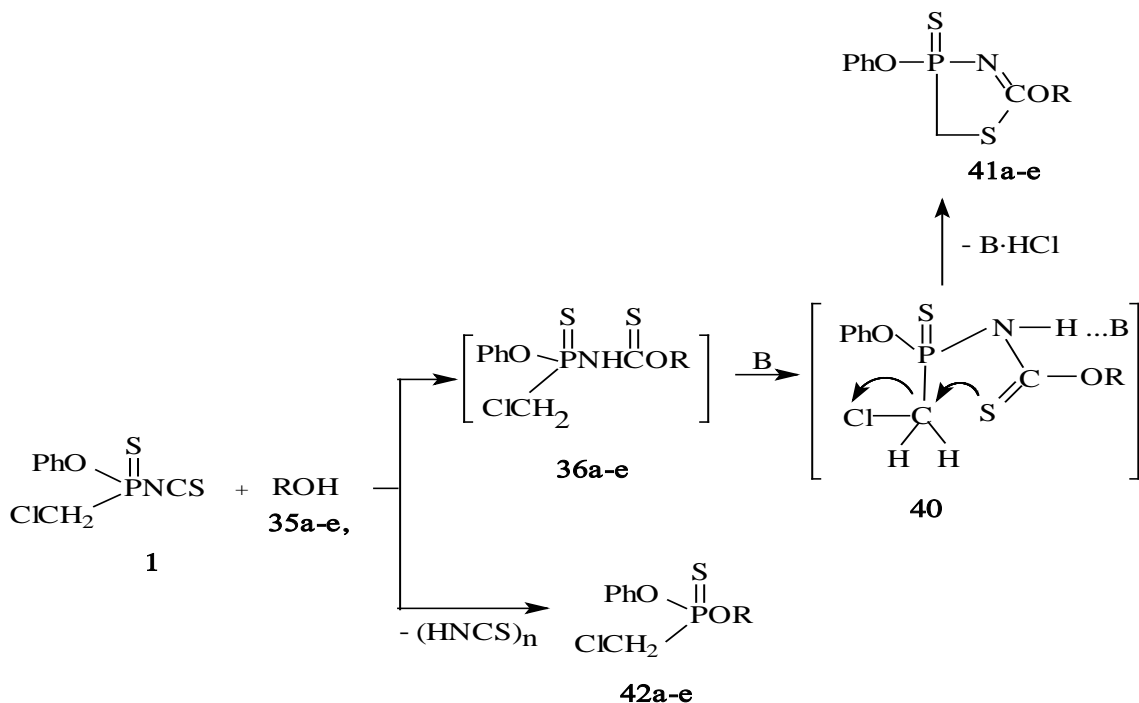
36, 37, 39: R=Me (a), Et(б), n-Pr(в), n-Bu(г)

Тиазафосфолидин **38** представляет собой белое кристаллическое вещество, его строение доказано методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и масс-спектрометрии электронного удара. По данным спектроскопии ЯМР ^{31}P кроме основного продукта **38** в исследуемых реакциях в небольших количествах образуются фосфорилированные тиокарбаматы **39a-г**, значения химических сдвигов которых лежат в интервале 88-89 м. д. Карбамат **39a** (δ_{P} 88.12 м. д.) был выделен в индивидуальном виде колоночной хроматографией.

К иным синтетическим результатам приводит реакция присоединения спиртов и их фосфорилированных производных **35a-e** к изотиоцианату **1** в присутствии эквимольного количества основания. Взаимодействие в этом случае протекает экзотермично одновременно по двум направлениям. Основное - включает присоединение спиртов по связи C=N изотиоцианата **1** с образованием фосфорилированных тиокарбаматов **36a-e**, которые в результате гетероциклизации превращаются в 1,3,4-тиазафосфолины **41a-e**.

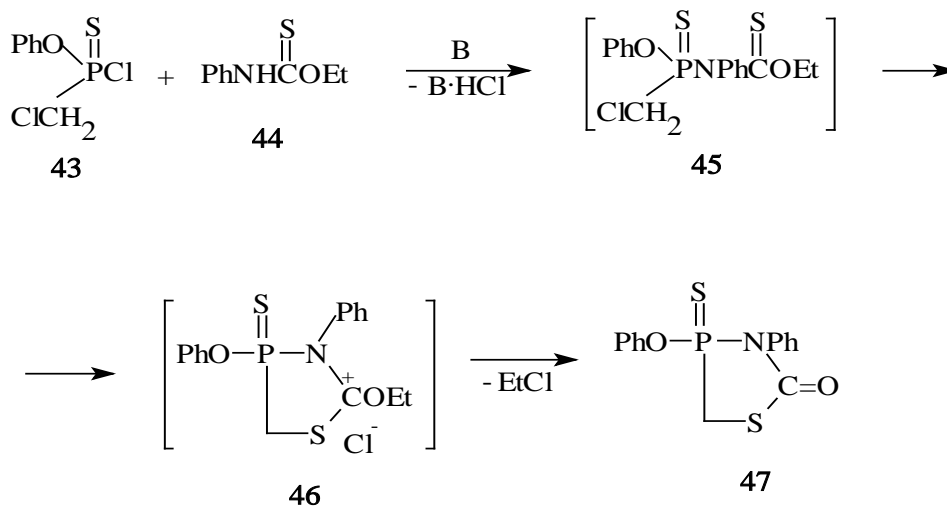
Вторым направлением реакции является нуклеофильное замещение изотиоцианатной группы при атоме фосфора на алкоксильную. Разделить образующиеся ненасыщенные фосфацикланы **41a-e** и эфиры хлорметилтиофосфоновой кислоты **42a-e** вакуумной перегонкой не удастся из-за недостаточной термической стабильности фосфацикланов **41a-e**. В результате хроматографирования реакционной массы смесь фосфорсодержащих продуктов **41, 42** была очищена от остальных примесей и охарактеризована спектральными методами. Анализ строения соединений **41a-e** и **42a-e** проводили методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{31}P , $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$, ^{13}C и $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$, 2D COSY. Индивидуальное соединение **42a** было получено встречным синтезом взаимодействием О-фенилхлорметилтиофосфоната с метиловым спиртом и имеет химический сдвиг 83.5 м.д..

Соотношение продуктов реакции **41д,е** и **42д,е** существенно зависит от строения вводимого в реакцию α -оксиалкилфосфоната. При использовании С-фосфорилированного метанола **35д** соотношение тиазафосфолина **41д** и тиофосфоната **42д** составляет 3:1, а для пары **41е** – **42е** 10 : 1, что, по-видимому, является отражением возрастания стерической загруженности при переходе от оксифосфоната **35д** к его аналогу **35е**.



41, 42: R = Me(a), Et(б), n-Pr(в), n-Bu(г), CH₂P(O)(OPr-i)₂ (д), CH(CH₃)P(O)(OPr-i)₂ (е)

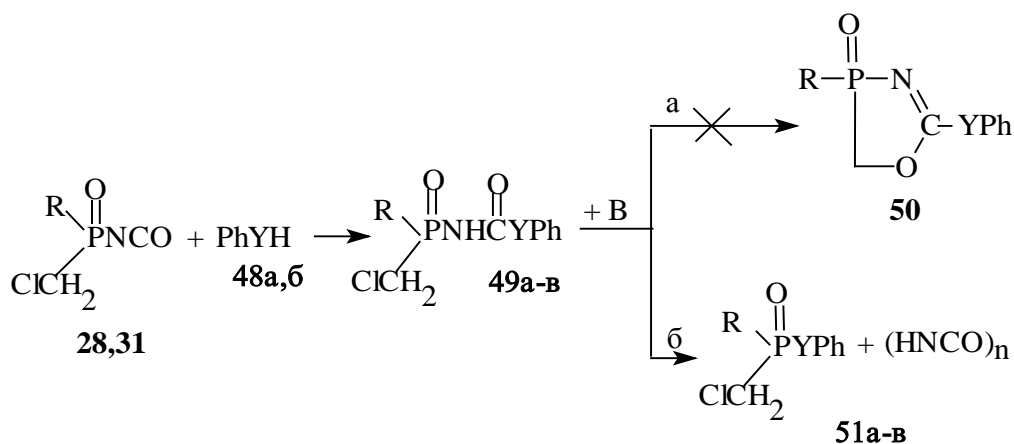
Чтобы промоделировать процесс циклизации, включающий деалкилирование промежуточно образующегося карбкатиона, мы осуществили взаимодействие О-этил-N-фенилтиокарбамата **44** с хлорангидридом О-фенилхлорметилтиофосфоновой кислоты **43**. Фосфорилированный тиокарбамат **45**, который должен образовываться в ходе этой реакции не содержит вторичной аминогруппы, и как следствие, может трансформироваться только в одном направлении с образованием насыщенного гетероциклического продукта. Взаимодействие осуществляется при длительном нагревании реагентов и действительно приводит к образованию тиазафосфолидина **47** (δ_p 79.9 м.д.).



Строение соединения **47** установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P , масс-спектропии высокого разрешения.

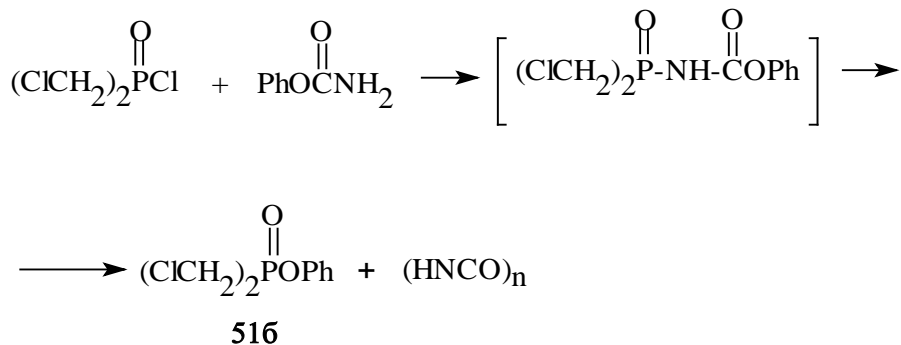
Таким образом, нами показано, что фосфорилированные карбаматы в присутствии основания претерпевают гетероциклизацию за счет внутримолекулярного взаимодействия хлорметильной и карбонильной групп с образованием ненасыщенных гетероциклов - 1,3,4-оксазафосфолинов. С целью получения новых хлорметилфосфинилированных(-фосфинилированных) тио- и дитиоуретанов и изучения их внутримолекулярных трансформаций мы изучили взаимодействие хлорметилизо(тио)цианатофосфонатов(-фосфинатов) с фенолом, тиофенолом и меркаптанами. Предполагалось, что наличие у атома фосфора двух структурных фрагментов, способных внутримолекулярно взаимодействовать друг с другом, позволит осуществить синтез новых фосфорэлементосодержащих циклических систем.

Установлено, что изоцианатофосфонаты(-фосфинаты) **28**, **31** реагируют с фенолом **48a** и тиофенолом **48б** с образованием карбаматов **49a-в**. Их строение подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P спектроскопии. Однако в отличие от аналогичных по строению алкилуретанов, которые под действием основания циклизуются с образованием 1,3,4-оксазафосфолинов **50**, фенилуретаны **49a-в** претерпевают иной тип превращения - β -распад с образованием соответствующих фениловых эфиров хлорметилфосфоновой(фосфиновой)(тиофосфиновой) кислот **51a-в**. Использование вместо фенола их натриевых солей приводит к образованию тех же соединений **51a-в**.



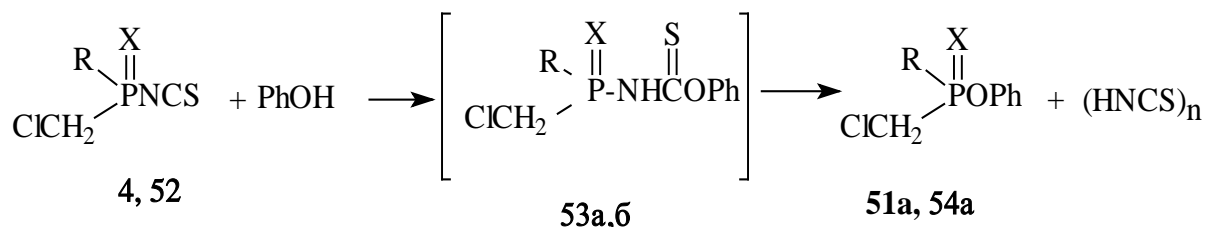
48 Y=O(**a**), S(**б**); **49**, **51** R=PhO, Y=O(**a**); R=ClCH₂, Y=O(**б**); R=ClCH₂, Y=S(**в**)

Мы попытались получить фенилуретан **49б** прямым фосфорилированием фенилуретана бис(хлорметил)хлорфосфинатом. Однако и в этом случае целевой продукт распадается на бис(хлорметил)фенилфосфинат **51б**.



В отличие от изотиоцианатов фосфорных и фосфиновых кислот, которые согласно литературным данным не взаимодействуют с фенолом даже в присутствии катализатора и при нагревании изотиоцианаты хлорметил(тио)фосфиновой(фосфоновой) кислот

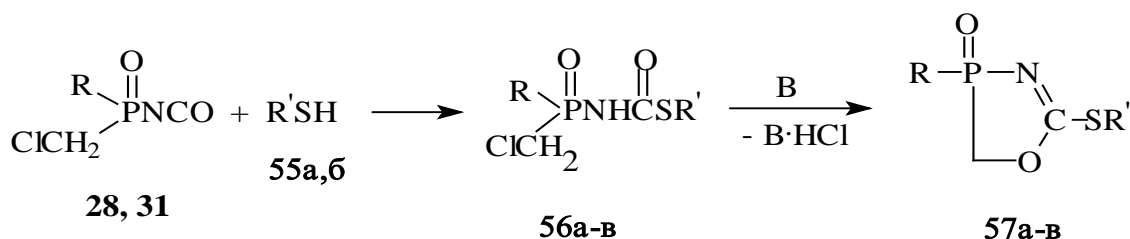
реагируют с фенолом при комнатной температуре без катализатора. Однако зафиксировать образование тиокарбамата **53a** в реакции изотиоцианата **4** с фенолом спектрально не удалось. Следует предположить, что либо продукт присоединения неустойчив и распадается с образованием бис(хлорметил)-О-фенилтиофосфината **54a**, либо реализуется реакция нуклеофильного замещения изотиоцианатной группы в соединении **4** фенокисьным фрагментом с образованием того же продукта. Отдать предпочтение одному из этих вариантов на основе имеющихся данных затруднительно.



52 R=PhO, X=O; **53, 54**, R=ClCH₂, X=S (**a**); R=PhO, X=O (**б**)

Замена сильной электроноакцепторной хлорметильной группы на фенокисьную приводит к понижению реакционной способности изотиоцианатофосфоната **52** и он реагирует с фенолом только в присутствии катализатора (Et₃N) и длительном нагревании при 80°C.

Меркаптаны легко присоединяются к хлорметилизоцианатофосфонатам(-фосфинатам) **28, 31** с образованием алкилтиокарбаматов **56a-в**. Реакция осуществляется без катализатора и завершается в течение 30 минут, в то время как изоцианаты диалкилфосфорных кислот реагируют медленно – для завершения реакции требуется несколько суток.

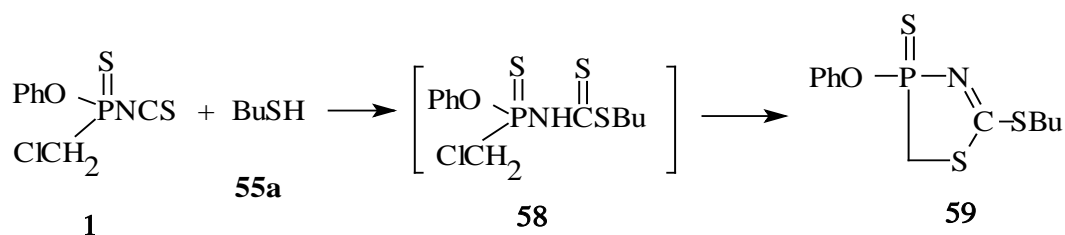


55 R'=n-Bu(**a**), t-Bu(**б**);

56, 57, R=PhO, R'=t-Bu(**a**); R=PhO, R'=n-Bu(**б**); R=ClCH₂, R'=n-Bu(**в**)

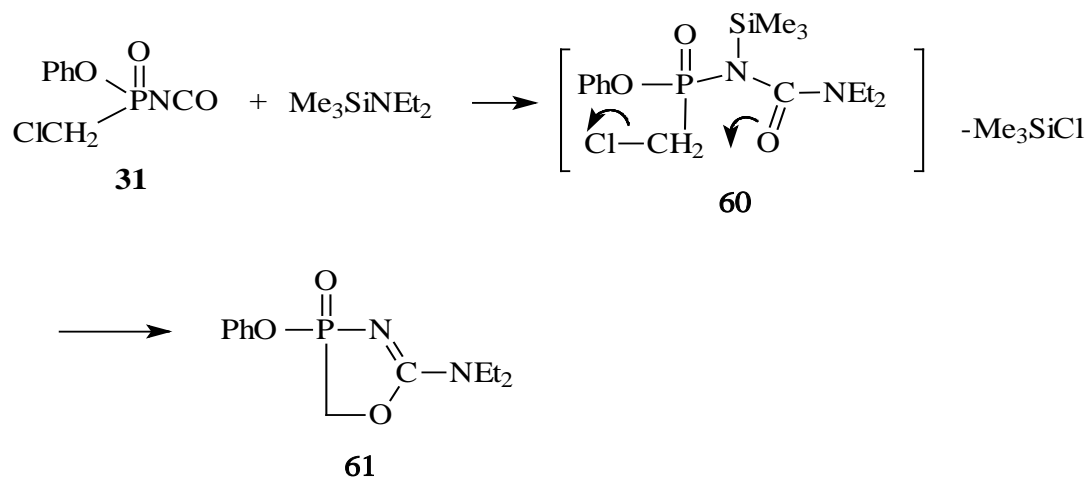
Карбаматы **56a-в** представляют собой кристаллические вещества, строение которых подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P спектроскопии, состав - элементным анализом. Под действием эквимольного количества триэтиламина соединения **56a-в** подвергаются внутримолекулярной циклизации путем алкилирования кислорода карбонильной группы хлорметильной группой с образованием оксазафосфолинов **57a-в**.

О-Фенилхлорметилизоцианатофосфонат **1** реагирует с бутилмеркаптаном с образованием 2-бутилтио-4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфолина **59**, причем применение эквимольного количества триэтиламина существенно ускоряет взаимодействие. Так, без основания реакция завершается в течение двух месяцев, а в присутствии триэтиламина – экзотермично в течение получаса. Однако и в том и в другом случае спектрально зафиксировать образование линейного продукта реакции тиокарбамата **58** не удалось.



5. Экспериментальное и теоретическое изучение внутримолекулярных превращений кремнийсодержащих галогеналкилфосфонированных мочевины и ациламидов

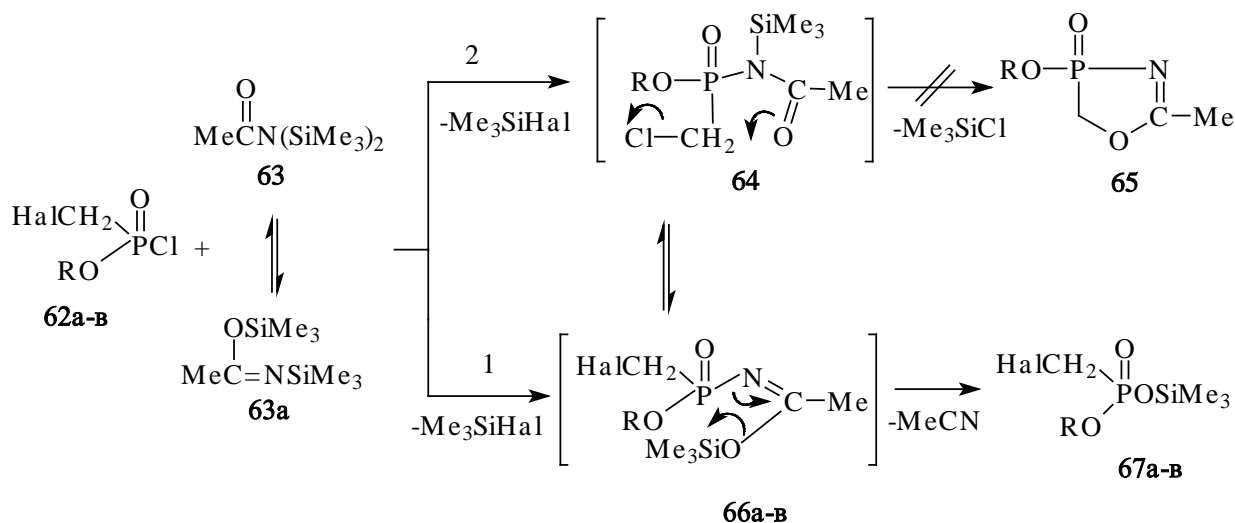
В разделе 1 было показано, что силилированные амины присоединяются к фосфорилированным изотиоцианатам с образованием кремнийсодержащих фосфорилированных мочевины, которые при наличии у атома фосфора галогенметильных групп претерпевают гетероциклизацию с образованием 1,3,4-тиазафосфолинов. Мы предположили, что фосфорилированные изоцианаты также могут присоединять силилированные амины. Действительно, нагревание эквимольных количеств изоцианата **31** и триметилсилилдиэтиламина сопровождается выделением триметилхлорсилана и образованием 1,3,4-оксазафосфолина **61**, который имеет аналогичные физико-химические характеристики, что и полученный ранее образец.



Резонно было ожидать, что разрабатываемый подход к синтезу замещенных оксазафосфолинов может быть расширен и реализован в ряду кремнийсодержащих галогеналкилфосфонированных ациламидов. Их синтез, как мы полагали, может быть осуществлен путем взаимодействия галогенметилфосфонилхлоридов **62а-в** с N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом **63а**. Последующая циклизация ациламидофосфоната **64** по вышеприведенной схеме должна приводить к С-карбозамещенному фосфолину **65**. Однако оказалось, что в ходе реакции кроме триметилхлорсилана выделяется также ацетонитрил, а продуктами реакции являются галогенметилсилоксифосфонаты **67а-в**.

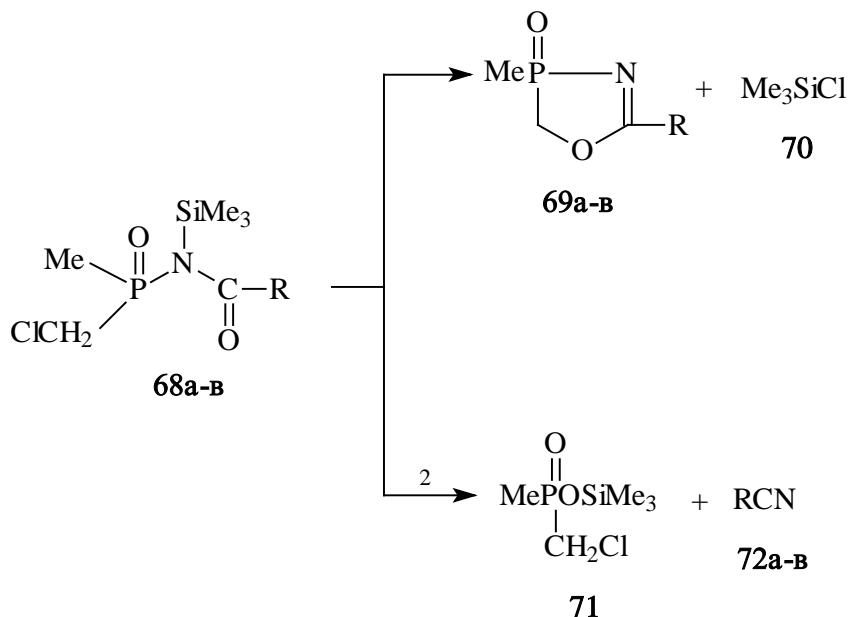
Из литературных данных известно, что в дисилилированных ациламидах типа **63** наблюдается обратимая $1,3\text{N} \rightleftharpoons \text{O}$ миграция триметилсилильной группы, что предопределяет возможность их существования в амидной и имидной формах. Бис(триметилсилил)ацетамид **63** по данным спектральных методов существует преимущественно в имидной форме **63**. Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что хлорфосфонаты **62а-в** по-видимому взаимодействуют с имидной формой силилированного ацетамида **63а** и процесс осуществляется по пути **1**. Направление **2** подразумевает, что фосфорилированию подвергается амидная форма **63** с промежуточным образованием силиламидофосфоната **64**, который путем

внутримолекулярной 1,3N \rightleftharpoons O миграции триметилсилильной группы переходит в интермедиат **66** с последующим его распадом до конечного продукта **67**.



62, 66, 67: Hal = Cl, R=Ph (a); Hal=Br, R=Ph (б), Hal = Cl, R=Et (в)

Для выяснения причин различной трансформации соединений типа **60** и **64** были проведены квантовохимические расчеты структур **68a-в**, **69a-в**, **70**, **71**, **72a-в**, моделирующих обсуждаемые структуры фосфорилированных мочевины и ациламидов и возможных продуктов реакций:



68, 69, 72: R = NMe₂ (a), Me (б), Ph (в)

Расчеты проводились полуэмпирическим методом PM3 в рамках пакета программ MOPAC 6 и методом теории функционала плотности (DFT/PBE/3z) с использованием программы Priroda. По данным использовавшихся методов расчета перегруппировка во всех случаях является термодинамически выгодной, но для диметиламино- и фенилзамещенных производных она заметно более предпочтительна, чем для метилзамещенного.

Таким образом, мы показали, что замещенные тиомочевины, карбаматы, тиокарбаматы, тиоамиды, содержащие хлорметильную группировку у атома фосфора являются перспективными базовыми соединениями для синтеза как насыщенных, так и

ненасыщенных пятичленных гетероциклов с эндоциклической связью Р-С и открывают пути к синтезу энантиочистых фосфорорганических соединений.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено изучение реакций хлорметилизотиоцианато(тио)фосфонатов(-фосфинатов) с широким кругом аминопроизводных (первичные амины, гуанидин, алкилендиамины, гидразин, триметилсилилдиэтиламин). Показано, что во всех случаях промежуточно образующиеся фосфорилированные тиомочевины(тиосемикарбазиды) или их силилированные производные легко трансформируются в ненасыщенные кольчатые структуры - 1,3,4-тиазафосфолины за счет участия во внутримолекулярном взаимодействии хлорметильной и тиокарбонильной групп.
2. Установлено, что взаимодействие хирального рацемического О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфоната с энантиочистым фенилэтиламином осуществляется с высокой стереоселективностью. Предпочтительно во взаимодействие вступает изотиоцианат с противоположной конфигурацией у атома фосфора и образующиеся 1,3,4-тиазафосфолины включают атомы углерода и фосфора различной конфигурации. Найденная реакция позволяет осуществлять кинетическое разделение энантиомерных хлорметилизотиоцианатотиофосфонатов.
3. Впервые показано, что СН-кислоты и вторичные фосфины присоединяются к хлорметилизотиоцианатотиофосфонатам(фосфинатам) с промежуточным образованием моно- или дифосфорилированных тиоамидов, которые в присутствии основания легко и быстро циклизуются в 1,3,4-тиазафосфолидины или 1,3,4-тиазафосфолины, имеющие во втором положении кольца фосфорсодержащие или функционально замещенные алкильные группы.
4. Установлено, что спирты и α -оксиалкилфосфонаты легко присоединяются к хлорметилизотиоцианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием стабильных моно- или дифосфорилированных карбаматов. Последние в присутствии основания претерпевают циклизацию в непредельные Р,N,O-содержащие пятичленные гетероциклы – 1,3,4-оксазафосфолины.
5. Впервые показано, что синтетический результат реакции О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфоната со спиртами определяется условиями проведения реакции. В отсутствие основания образующиеся продукты присоединения – фосфорилированные дитиокарбаматы циклизуются с выделением галоидного алкила и образованием насыщенного пятичленного гетероцикла – 1,3,4-тиазафосфолидинового. В присутствии основания дитиокарбаматы в результате реакции дегидрохлорирования трансформируются в ненасыщенную циклическую систему - 1,3,4-тиазафосфолиновую.
6. Установлено, что хлорметилизо(тио)цианатофосфонаты(-фосфинаты) присоединяют фенол и тиофенол с образованием соответствующих арил(тио)карбаматов. В отличие от аналогичных по строению алкилуретанов, которые под действием основания циклизуются в 1,3,4-оксазафосфолины, они претерпевают иной тип превращения - β -распад с образованием соответствующих фениловых эфиров хлорметил(тио)фосфоновой(фосфиновой) кислот.
7. Найдено, что меркаптаны легко присоединяются к хлорметилизо(тио)цианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием фосфорилированных алкилтио- или дитиокарбаматов, которые под действием эквимольного количества триэтиламина циклизуются в 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолины, имеющие во втором положении кольца алкилтиогруппу

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ
ПУБЛИКАЦИЯХ:**

1. Камалов Р.М..2-Азо и 2-фосфозамещенные 1,3,4-тиазафосфол-2-ины/ Р.М.Камалов, Р.Х.Альмянова, М.А.Пудовик.// Журн.Общ.Химии.-1994.-Т.64, №11.-С.1781-1783.
2. Пудовик М.А. О взаимодействии изотиоцианатотиофосфонатов(фосфинатов) с триметилсилилдиэтиламинол./ М.А.Пудовик, Р.Х.Альмянова, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. Общ. Химии.-1995.-Т.65, № 2.-С.338.
3. Пудовик М.А.. Взаимодействие галогенметилхлорфосфонатов(-фосфинатов) с бис(Н,О-триметилсилил)ацетамидом./ М.А.Пудовик, Р.Х.Альмянова, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. Общ. Химии.-1996.-Т.66, № 3.-С.364-365.
4. Пудовик М.А.. Взаимодействие изо(тио)цианатов кислот трех- и четырехкоординированного фосфора с триметилсилилдиэтиламинол./ М.А.Пудовик, Н.Е.Крепышева, Р.Х.Альмянова, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. Общ. Химии.-1996.-Т.66, № 3.-С.360-363..
5. Kamalov R. Isothiocyanatochloromethylphosphonates and phosphinates – versatile syntheses for obtaining of S(Se),N,P-containing heterocycles./ R.Kamalov, R.Al'myanova, M.Pudovik// Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.-1996.-V.111.-P.153.
6. Pudovik M. Polyheterophosphacyclanes with endocyclic P-C Bonds./ M.Pudovik, R.Kamalov, N.Khailova, L.Kibardina, S.Terent'eva, R.Al'mianova.// Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.-1999.-V.144-146.-P.105-108.
7. Хайлова Н.А. Синтез N,P,S,O-содержащих гетероциклол на основе внутримолекулярных превращений функционально замещенных хлорметилфосфонатов(фосфинатов)/ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, А.А.Шаймарданова, Г.М.Саакян, Н.Е.Крепышева, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик // Химия и биологическая активность азотистых гетероциклол и алкалоидов Москва, 2001 г.- Азотистые гетероциклол и алкалоиды.: Москва. ИРИДИУМ-ПРЕСС.- 2001.- Т.2.- С. 324.
8. Хайлова Н.А. Синтез 1,3,4-тиазафосфолидинов и 1,3,4-тиазафосфолинов./ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, М.А.Пудовик, Н.М.Азанчеев, Т.А.Зябликова, Ш.К.Латыпов, Р.З.Мусин, А.Н.Пудовик.// The International symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V.Kirsanov, Kyiv, Ukraine. Abstracts. - 2002.- С. 58.
9. Хайлова Н.А. Синтез 2-оксо-4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфолидина./ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, М.А.Пудовик, Т.А.Зябликова, Н.М.Азанчеев, Р.З.Мусин, А.Н.Пудовик.// Журн. Общ. Химии.-2002.-Т. 72, № 7.-С.1225-1226.
10. Хайлова Н.А. Синтез и строение 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолинов./ Н.А.Хайлова, Н.Е.Крепышева, Г.М.Саакян, Р.Х.Багаутдинова, А.А.Шаймарданова, Т.А.Зябликова, Н.М.Азанчеев, И.А.Литвинов, А.Т.Губайдуллин, В.В.Зверев, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик. // Журн. Общ. Химии.-2002.-Т. 72, № 7.-С.1145-1156.
11. Хайлова Н.А. Взаимодействие хлорметилизо(тио)цианато(тио)фосфонатов(-фосфинатов) с фенолом, этанолом и меркаптанами./ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, А.А.Шаймарданова, Н.Е.Крепышева, М.А.Пудовик, Г.А.Чмутова, Н.М.Азанчеев, Р.З.Мусин, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. Общ. Химии. -2004. -Т.74, № 9. -С.1441-1446.